

<https://helda.helsinki.fi>

Försvinner barnens astma och allergier i framtiden?

Kuitunen, Mikael

2019

Kuitunen , M 2019 , ' Försvinner barnens astma och allergier i framtiden? ' , Finska
Läkarsällskapets Handlingar , vol. 179 , nr. 1 , s. 53-57 . <
https://www.fl.s.fi/Site/Data/884/Files/Handlingar%20Kuitunen%2019_11.pdf >

<http://hdl.handle.net/10138/306236>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Försvinner barnens astma och allergier i framtiden?

MIKAEL KUITUNEN

De allergiska sjukdomarna har ökat i decennier och gör det fortfarande trots att olika preventionsförsök gjorts och råd getts i trettio år. Vi börjar se att vi genom att påverka tarmfloras dysbios med probiotika och traditionell diet med rikligt med fibrer kan stödja utvecklingen av en frisk och varierad tarmflora, vilket har kunnat kopplas till mindre allergiutveckling. Men det behövs mer forskning om etiologi, patogenesen bakom allergisk sensibilitet och sjukdom, för att möjliggöra bättre allergipreventionsstudier i syfte att ta fram mer effektiva åtgärder för primärprevention av allergier.

De senaste åren har det visat sig att uppbyggnad av tolerans mot födoämnen är möjligt. Flera studier har visat att man genom att introducera vanliga födoämnen såsom mjölk och ägg i spädbarnsåldern kan minska risken för uppkomst av födoämnesallergi, också för barn som redan hunnit utveckla eksem. Uppföljningsstudier ska visa om detta senare ses i ett mindre antal respiratoriska allergier.

Vi har nu mer kunskap om olika fenotyper av allergisjukdomar och kan bättre planera behandlingsintensiteten, vilket förbättrat livskvaliteten för barnallergiker.

Inledning

De allergiska sjukdomarna har ökat kraftigt sedan 1950-talet och 40 procent befolkningen har allergi (1, 2), som är den vanligaste sjukdomsgruppen hos barn och ungdomar.

Allergisk sensibilisering när en individ producerar IgE-antikroppar mot omgivningens allergener speciellt i födoämnen, pollen och hos pälsdjur ökar klart risken för att utveckla allergisk sjukdom och är det första steget i sjukdomsförloppet. Det är viktigt att poängtera att en markant andel av individer som sensibiliserats inte utvecklar

kliniska allergisymtom. I BAMSE-studien från Stockholm hade 62 procent av barn som var sensibiliserade mot luftvägsallergener också allergisk rinit, astma eller eksem vid 16 års ålder medan 38 procent ej hade några symtom (3). Prevalensen för sensibilisering hos unga vuxna är idag närmare 50 procent (4). Liksom allergisjukdomarna har även sensibiliseringen ökat (5) men en möjlig platå kan möjligtvis skönjas (6). Ökningen av allergisk sensibilisering medför att även allergisjukdomarna fortfarande ökar, speciellt allergisk rinit och astma. Patogenesen från sensibilisering till utveckling av allergisk sjukdom är fortfarande oklar.

Allergierna är ärftliga, men omgivningsfaktorer spelar en stor roll för allergiutvecklingen. Förändringar i omgivningen anses ligga bakom frekvensökningen. Orsakerna har flitigt undersökts och hygien, diet, D-vitaminbrist, virussjukdomar i tidig barndom och luftföroreningar har pekats ut. Den populäraste teorin är hygienteorin, som syftar på att speciellt småbarn utsätts för mindre antal och diversitet av mikrober, vilket tillsammans med förändringar i dieten och intag av antibiotika tidigt i livet kan leda till tarmmikrobiomets dysbios. Immunsystemet i tarmen får då en bristfällig skolning (Figur 1). Det är troligt att även den prenatala miljön spelar en viktig roll (7). Orsakerna är svåra att åtgärda och det går inte bara att plötsligt exponera barn för ett rikligare mikrobiom eftersom det ökar risken för svåra infektioner. Den förbättrade samhällshygien och vaccinationerna är de viktigaste åtgärderna som förbättrat människors hälsa under de senaste århundradena.

SKRIBENTEN

Mikael Kuitunen är docent vid Helsingfors universitet, specialist i barnsjukdomar och barnallergologi och arbetar som klinisk lärare på Barnkliniken vid Helsingfors universitet och HUS.

Orsaker

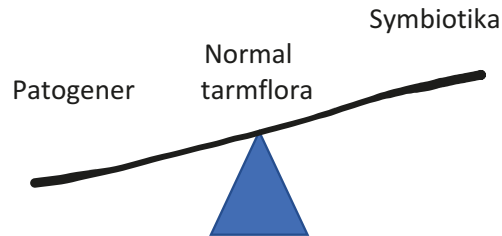
Dietära förändringar

Genetiska orsaker

Antibiotika

Bakterieinteraktioner

Immunrespons



Sjukdomar

Allergier

Immundefekt-
sjukdomar

Nekrotiserande
enterokolit

Övervikt/fetma

Figur 1. Orsaker bakom allergier och andra immundefekter samt mikrobiombalansen.

Interventioner för att minska uppkomst av allergi

*Tarmfloran är viktig vid uppkomst
av allergi*

Interventioner för att minska uppkomst av allergier har gjorts med olika dieter, probiotika, hyposensibilisering och preventiv läkemedelsbehandling med antihistamin.

Hur definiera dysbios? Tarmfloran varierar mycket individer emellan och i varierande omgivning. Däremot verkar det som om den enskilda individens mikrobiom skulle vara konstant och återgår till sitt status quo efter en tillfällig imbalans efter bland annat probiotikaintervention eller antibiotikakur. Hos barn är bland annat bifidobakterier vanliga och ett tecken på frisk tarmflora. Eftersom en dysbios är svårdefinierad är även korrigeringen svår och något generellt effektivt sätt har ej hittats. Fibrer vars kolhydrater är användbara för tarmfloras bakterier är centrala för uppbyggnaden av en god tarmflora och i en typisk västerländsk diet (mycket fett, enkla kolhydrater, lite fibrer) saknas dessa. I en studie gavs en typisk västerländsk diet till möss som tidigare koloniserats med människans tarmflora från en individ som använt en traditionell fiberrik diet (8). Det visade sig att detta ledde till dysbios hos mössen och kunde återbördas till normal tarmflora under den första generationens möss, när dieten ändrats till traditionell på nytt. Däremot blev dysbiosen progressivt bestående om den västerländska dieten fortsattes till följande generationers möss. Med en dålig diet kan du således störa dina barnbarns tarmflora. Hur detta fungerar hos människan vet vi dock ej, men resultatet pekar på att dieten, särskilt fiberrik diet, är

viktig vid uppbyggnad av ett friskt och varierat mikrobiom i tarmfloran.

Vi vet att antibiotikakurer stör tarmfloran långvarigt och kan medföra bestående men. Det har visats att i synnerhet fluorokinoloner i barndomen har ett samband med övervikt och fetma senare i livet (9). Därför är det viktigt att antibiotika i barndomen används bara vid säkerställd diagnos och riktas mot den bakterie som ligger bakom sjukdomen, och att man väljer en antibiotika med smalt spektrum.

Probiotika för allergiprevention

En sorts dysbios talar vi om då det i studier kunnat visas att spädbarn som senare utvecklar allergier har en tidig tarmflora som innehåller mycket mindre laktobaciller än de barn som förblir friska (10). Denna studie ledde till att författaren formulerade probiotikakonceptet. För att minska allergiuppkomsten ges probiotika till gravida kvinnor och deras barn, om barnen har en ärftligt ökad risk för allergiutveckling. Vi har i egna studier kunnat påvisa att perinatal tillförsel av ett probiotikapreparat med fyra probiotiska bakterier och prebiotisk oligosackarid (substrat för laktobaciller) minskade frekvensen av atopiskt eksem med 30 procent upp till två års ålder (11). Effekten försvagades då barnen blev äldre, men fortfarande i 5, 10 och 13 års (12–14) ålder sågs bestående minskningar av allergifrekvensen, speciellt hos de barn som föddes med kejsarsnitt och därmed blev utan den naturliga bakteriekolonisationen i förlossningskanalen. Det har gjorts många studier där probiotika använts vid allergiprevention. Merparten av probiotikastudierna visar en minskning av senare allergiutveckling men en del studier har ej visat någon allergiminskande

effekt. En nyligen publicerad metaanalys konstaterar att man med probiotikaintervention hos mamman samt det nyfödda barnet kan se en minskning i frekvensen av atopiskt eksem (15). Att resultaten varierar beror sannolikt på att bara vissa probiotika är effektiva vid allergiprevention. Det gäller främst *Lactobacillus rhamnosus* och reuteri typer. Det verkar även vara så att perinatal (mor plus barn) administration är viktig.

Amningens roll

Man har länge undersökt amningens samband med uppkomsten av allergiska sjukdomar. Flera studier har visat att längre amning har samband med lägre förekomst av atopiskt eksem. Dessutom har flera studier inte funnit någon inverkan på allergifrekvensen, medan en del studier visar ökad förekomst av atopiskt eksem ju längre amningen pågår. Mammans beslut gällande amningens längd påverkas av hennes utbildning och barnets symtom i tidig spädbarnsålder, vilket leder till omvänt orsakssamband. Mammans egen atopi och förlösningssättet spelar också in hur amningen påverkar uppkomsten av allergi hos barnet. Det finns studier som visar att den ökade allergirisken hos barnet försvinner om en atopisk mamma förlöses vaginalt och ammar barnet och att en atopisk mammas ökade risk för att föra över allergi till barnet bara delvis består om barnet föds med kejsarsnitt och ammas (16). Det är troligt att detta beror på tarmmikrobiomet (17) som är olika hos vaginalt födda barn och barn födda med kejsarsnitt.

Eftersom studierna är observationella blir resultaten för sambandet mellan amning och allergiutveckling inte tillräckligt pålitliga. Det bästa sättet att reda ut sambandet vore att göra en randomiserad interventionsstudie, men en sådan studie kan ej göras av etiska skäl. Bröstmjolk är den bästa näringen för ett spädbarn och amning har flera bara fördelar för både mamman och barnet. En eventuell påverkan på allergiutvecklingen ska ej användas som argument för att påverka mammans amningsbeslut.

Rekommendationer för allergiprevention

Vi ska förhindra att barn utsätts för tobaksrök redan under graviditeten. Bra inomhusmiljö och minskad utsättning av barn för luftföroreningar är viktigt. Probiotika av typ *Lactobacillus rhamnosus* och reuteri samt bifidobacterium kan minska uppkomsten av atopiskt eksem.

Födoämnesallergier och överkänslighet

En andra våg av allergier har via ökat antal födoämnesallergier brutit ut i höginkomstländer efter den tidigare astma- och rinitepidemin (18). Det finns enstaka studier som pekar på en verklig ökning av födoämnesallergierna (19).

Överrapportering av födoämnesöverkänslighet är däremot mycket vanligt. Föräldrarna rapporterar födoämnesöverkänslighet hos upp till 30–50 procent av sina barn. Vid användning av allergitester och elimination-provokationstest är prevalensen hos små barn 5–8 procent, hos äldre barn lägre (20, 21, 21–23).

Det nationella allergiprogrammet

I Finland har allergipreventionen de senaste tio åren styrts av det nationella allergiprogrammet. Centrala teman är att öka befolkningens tolerans, stödja hälsa, inte allergier, förhålla sig till allergi på ett nytt sätt och inte undvika allergener i onödan. Programmet har lett till att allergidieter på daghemmen minskat med hela 43 procent till 4,3 procent (24). Det har alltså kunnat bevisas att man genom att ändra förhållningssättet till allergier kan klart minska de olägenheter som orsakas av att ha en allergisjukdom. Genom programmet har man markant kunnat minska antalet specialdieter för födoämnesallergier på daghem och i skolor. Barn med lindrigare allergier behöver inte undvika födoämnen så noggrant utan tål små mängder utan besvär, vilket underlättar familjernas vardag.

Utveckling av tolerans

Om mamman använder mycket mjölkprodukter under graviditeten skyddas barnen från att utveckla komjölksallergi, enligt en finsk studie (25). Det finns även evidens på att tidigare start av födoämnen i spädbarnsålder kan minska uppkomsten av födoämnesallergi.

Flertalet barn med födoämnesallergier och sensibilisering växer ifrån sin allergi redan i tidig barndom och har således utvecklat en tolerans mot dessa födoämnen. Hur och varför denna toleransutveckling sker är ofullständigt känt. Vi har kunnat se att utveckling av specifika IgG4-antikroppar mot komjolk utvecklas både vid naturlig toleransutveckling och vid hyposensibilisering mot komjolk, det vill säga oral toleranstherapie med mjölk, en ny form som utreds för närvarande (26, 27). En del födoämnesallergier startar först i senare barndom eller i vuxen ålder, speciellt mot fisk, skaldjur och nöter, möjligtvis beroende på att yngre barn inte

äter så mycket av dessa, men det finns tecken på att nötallergierna ökar med ökad konsumtion även i tidigare barndom. Dessutom är allergi mot nötter, skaldjur och fisk oftast bestående även om de börjar redan i barndomen, men vi vet ej varför det är så.

Prevalensen för jordnötsallergi har fördubblats i västerländerna under de senaste tio åren upp till 1,4–3 procent och ökar nu även i Afrika och Asien. I en mycket elegant studie ville forskarna reda ut varför barn i Israel ej blir allergiska mot jordnöt, men engelska barn blir allergiska, för att finna lösningar för prevention av denna utveckling. Jordnötsallergi är den ledande orsaken till anafylaxi och dödsfall på grund av födoämnesallergi i länder som England och USA. Barnen i Israel äter ofta kex innehållande jordnöt redan i spädbarnsåldern medan de engelska barnen inte exponerades för jordnöt tidigt. I studien randomiserades barn med svårt atopiskt eksem, äggallergi eller bådadera att konsumera eller undvika jordnöt till fem års ålder. Barnen delades före studien in i två grupper på grundval av jordnötssensibilisering (med eller utan). I medeltal vid åtta månader startades tillförseln av kexet innehållande jordnöt till konsumtionsgruppen. Av de 530 barn som var jordnötsnegativa vid debuten utvecklade 13,7 procent jordnötsallergi vid fem års ålder jämfört med 1,9 procent i konsumtionsgruppen ($p < 0,001$). Av 98 barn som initialt var jordnötspositiva var siffrorna 35,3 procent respektive 10,6 procent ($p = 0,004$). Någon skillnad i biverkningsfrekvensen upptäcktes inte, och i konsumtionsgruppen steg IgG4-antikropparna och i gruppen som undvek jordnöt steg IgE mot jordnöt. Tidig introduktion av jordnöt ledde till en markant minskning av jordnötsallergi (28).

Samma koncept studerades för ägg i en japansk studie. Spädbarn randomiserades till att få 50 milligram äggpulver vid 6–9 månaders ålder och 250 milligram vid 912 månaders ålder eller placebo. Samtidigt sköttes barnens eksem effektivt. Det visade sig att de barn som fick ägg utvecklade avsevärt mindre äggallergi, RR 0,22 (29).

Att introducera fler födoämnen under det första levnadsåret har ett samband med mindre astma- och allergisensibilisering upp till sex års ålder (30).

Mjölk och ägg i bakad form

Vi vet också att födoämnesallergierna varierar och att proteiner denatureras av upphettning, vilket minskar allergeniciteten (31). En

stor del av mjölk- och äggallergiska barn tål ugnsbakade produkter med mjölk och ägg. Detta beror på att proteinerna faller sönder vid långvarig upphettning och att de konformationella proteinernas struktur likaså faller sönder. Genom bruk av bakade mjölk- och äggprodukter kan man påskynda tillfriskningen hos komjölks- och äggallergiker. Endast personer med mycket kraftiga reaktioner och höga specifika IgE-antikroppar mot ägg och mjölk reagerar även mot de linjära proteiner som ej faller sönder vid upphettning (32, 33).

Desensitisering

Det har kunnat påvisas att det är möjligt att utveckla desensitisering mot komjölk, ägg och jordnötter. Det betyder att individen, både barn och vuxna, tål ett glas mjölk, ett ägg eller några jordnötter utan att få symtom efter en period av doseskalering från mycket små mängder av respektive proteiner. Tyvärr är det bara fråga om desensitisering, inte om verklig tolerans. Tas en paus i konsumtionen till exempel av glömska eller på grund av en resa, återkommer allergisymtomen lika kraftiga som före behandlingen, till och med redan efter en veckas paus (34–36). Denna behandling ledsagas också av många biverkningar, även allvarliga allmänreaktioner, och utförs bara som forskningsprojekt under kontrollerade former.

Sammanfattning

Allergierna ökar alltså fortfarande. Den hypotes som stöds av en del bevis är att detta beror på omgivningsfaktorer och särskilt på hur barn utsätts för mikrober i spädbarnsålder och tidig barndom, förändringar i dieten och partikelföroreningar från trafik och industri. Ökade mikrobkontakter för spädbarn medför infektionsrisker, medan dietförändringar i mer hälsosam riktning och reduktion av luftföroreningar är svårtacklade samhälleliga problem där förändringar sker långsamt.

Åtgärder som kan bromsa ökningen av allergiska sjukdomar är förändrat förhållningssätt till allergi och onödigt undvikande av allergener, konceptet toleransinduktion med tidigare introduktion av födoämnen, modifiering av så kallad dysbios med probiotikabakterier och i framtiden sannolikt mer specifik korrigering av dysbios i tarmfloran.

Vi har också lärt oss bättre urskilja olika fenotyper av allergiska sjukdomar som kan ges olika behandling. Tidigare behandlades alla barn med samma allergidiagnos enligt

de svåra fallen, särskilt vid födoämnesallergi, och detta försämrade i onödan livskvaliteten hos barn med lindrigare allergi.

Mikael Kuitunen

mikael.kuitunen@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Pawankar R, Canonica G, Holgate S, Lockey R editors. The WAO white book on allergy. 1st ed. Milwaukee, Wisconsin: World Allergy Organization; 2011.
2. Legatzki A, Rosler B, von Mutius E. Microbiome diversity and asthma and allergy risk. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:466-014-0466-0.
3. Wickman M, Asarnej A, Tillander H, Andersson N et al. Childhood-to-adolescence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:580-582.
4. Warm K, Hedman L, Lindberg A, Lotvall J et al. Allergic sensitization is age-dependently associated with rhinitis, but less so with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1559-1565.e2.
5. Linneberg A, Gislum M, Johansen N, Husemoen LL et al. Temporal trends of aeroallergen sensitization over twenty-five years. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1137-42.
6. Jarvis D, Luczynska C, Chinn S, Potts J et al. Change in prevalence of IgE sensitization and mean total IgE with age and cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:675-682.
7. Ege MJ, Bieli C, Frei R, van Strien RT et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:817-823.
8. Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016;529:212-215.
9. Korpela K, Zijlmans MA, Kuitunen M, Kukkonen K et al. Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome* 2017;5(1):26-017-0245-y.
10. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T et al. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:516-520.
11. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Jan;119(1):192-8.
12. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:335-341.
13. Peldan P, Kukkonen AK, Savilahti E, Kuitunen M. Perinatal probiotics decreased eczema up to 10 years of age, but at 5-10 years, allergic rhino-conjunctivitis was increased. *Clin Exp Allergy* 2017;47:975-979.
14. Kallio S, Kukkonen AK, Savilahti E, Kuitunen M. Perinatal probiotic intervention prevented allergic disease in a Caesarean-delivered subgroup at 13-year follow-up. *Clin Exp Allergy* 2018 Nov 25.
15. Li L, Han Z, Niu X, Zhang G et al. Probiotic Supplementation for Prevention of Atopic Dermatitis in Infants and Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2018 Nov 21.
16. Sitarik AR, Kasmikha NS, Kim H, Wegienka G et al. Breast-feeding and delivery mode modify the association between maternal atopy and childhood allergic outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2018 Dec;142(6):2002-2004.e2.
17. Levin AM, Sitarik AR, Havstad SL, Fujimura KE et al. Joint effects of pregnancy, sociocultural, and environmental factors on early life gut microbiome structure and diversity. *Sci Rep* 2016 Aug 25;6:31775.
18. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:155-160.
19. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Mar;127(3):668-76.e1-2.
20. Eggesbo M, Halvorsen R, Tambs K, Botten G. Prevalence of parentally perceived adverse reactions to food in young children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:122-132.
21. Winberg A, West CE, Strinnholm A, Nordstrom L et al. Assessment of Allergy to Milk, Egg, Cod, and Wheat in Swedish Schoolchildren: A Population Based Cohort Study. *PLoS One* 2015 Jul 2;10(7):e0131804.
22. Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1118-24.
23. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992-07.
24. Erkkola M, Saloheimo T, Hauta-Alus H, Kukkonen AK et al. Burden of allergy diets in Finnish day care reduced by change in practices. *Allergy* 2016 Apr 27.
25. Tuokkola J, Luukkainen P, Tapanainen H, Kaila M et al. Maternal diet during pregnancy and lactation and cow's milk allergy in offspring. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:554-559.
26. Savilahti EM, Rantanen V, Lin JS, Karinen S et al. Early recovery from cow's milk allergy is associated with decreasing IgE and increasing IgG4 binding to cow's milk epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Jun;125(6):1315-1321 e9.
27. Savilahti EM, Kuitunen M, Valori M, Rantanen V, Bardina L, Gimenez G, et al. Use of IgE and IgG4 epitope binding to predict the outcome of oral immunotherapy in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:227-235.
28. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-813.
29. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017 Jan 21;389(10066):276-286.
30. Tsuang AJ, Nowak-Węgrzyn AH. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *Pediatrics* 2014 Nov;134 Suppl 3:S139-40.
31. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Aug;130(2):473-80.e1.
32. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Aug;122(2):342-7, 347 e1-2.
33. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Nov;122(5):977-983 e1.
34. Yeung JP, Kloda LA, McDevitt J, Ben-Shoshan M, Alizadehfard R. Oral immunotherapy for milk allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Nov 14;11:CD009542.
35. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A et al. Efficacy, safety, and quality of life in a multi-center, randomized, placebo-controlled trial of low-dose peanut oral immunotherapy in peanut allergic children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018 Nov 10.
36. Romantsik O, Tosca MA, Zappettini S, Calevo MG. Oral and sublingual immunotherapy for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Apr 20;4:CD010638.

Summary

Will asthma and allergies in children disappear in the future?

Allergic diseases are still increasing worldwide. Probable reasons are related to increased hygienic environment with infants and small children developing a poorer faecal microbiome and defective stimulation of the gut immune system and skewing of the immune response to allergy. Correction of the dysbiosis with probiotics and proper traditional fiber rich diet can help preventing allergy development but better studies are needed to develop better primary preventive strategies.